

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1939

N°

THÈSE 1105

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Alfred BERNAGER

Né le 20 Août 1914 à Paris

**Sur un cas de purpura hémorragique
avec
incoagulabilité plasmatique**

Président : AUBERTIN, Professeur

IMPRIMERIE ARTISTIQUE MODERNE
A. LAPIED

24, rue Monsieur-le-Prince VI.

1939

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Alfred BERNAGER

Né le 20 Août 1914 à Paris

Sur un cas de purpura hémorragique avec incoagulabilité plasmatique

Président : AUBERTIN, Professeur

IMPRIMERIE ARTISTIQUE MODERNE

A. LAPIED

24, rue Monsieur-le-Prince VI.

1 9 3 9

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	LEVY-SOLAL.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	MOCQUOT.
Clinique thérapeutique médicale	OMBREDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	RATHERY.
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAITRE.
Clinique propédeutique	Pierre DUVAL.
Clinique de la Tuberculose	M. VILLARET
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	TROISIER.
Clinique cardiologie	MATHIEU.
Clinique de neuro-chirurgie	LAUBRY.
Clinique d'Assistance Médico-sociale	Clovis VINCENT.
	N...
Professeurs sans chaire	HAZARD.
	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.

II. AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 BENARD (H.) . Pathologie médicale.
 BERNARD (E.) . Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.) Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART
 D'ALLAINES Pathologie chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES ... Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU .. Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN ... Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUEJOL . Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale
 Mlle J. LEVY .. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâtrie.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-
 DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER .Pathologie chirurgicale.

LARDENNOIS .. Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER ... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 SCHWARTZ .. Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.

VI. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM	
ALAJOUANINE .		BASSET	Clinique chirurgicale.
AUBERTIN . . .		BROCQ	
BRULE		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER. . .	
DONZELOT . . .	Clinique médicale.	MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR-VAL- LERY-RADOT			
SEZARY			

MM.	
ECALLE	Clinique obstétricale.
METZGER	

V — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé .	Education physique
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique
RUPPE	Stomatologie
WEIL-HALLE	Puériculture

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MERE

A MON PERE

A MES FRERES ET SŒURS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A mon Maître le Professeur AUBERTIN

Médecin des Hôpitaux de Paris

Professeur de Thérapeutique à la Faculté de Médecine

*qui nous a souvent guidé dans nos
études et qui a bien voulu nous faire
l'honneur d'accepter la présidence de
cette thèse.*

A MES MAITRES D'EXTERNAT

Docteur PICOT

Docteur AUROUSSEAU

Docteur CLEMENT

Professeur E. BERNARD

Docteur TZANCK

Professeur AUBERTIN

Professeur JEANNIN

INTRODUCTION

L'étude de la coagulation sanguine constitue un des éléments essentiels du diagnostic dans les grands syndromes hémorragiques.

L'observation du sang total extrait des vaisseaux fournit en effet, par l'étude des variations de la fonction de coagulation, la résultante des altérations plasmatiques de toute sorte, dont l'analyse serait autrement longue et difficile.

La coagulation peut être étudiée microscopiquement, mais la simple observation macroscopique procure à elle seule des renseignements capitaux.

La technique en est très facile :

soit simple piqûre du doigt : la goutte de sang est alors recueillie sur une lame de verre ;

soit, de préférence, ponction veineuse qui évite l'action perturbatrice des souillures, et surtout de sucres tissulaires : le sang est alors recueilli parfois dans une seringue, le plus souvent dans de petits tubes à essai rigoureusement propres, où l'on peut observer :

1° le temps de coagulation ;

2° l'aspect du caillot.

1° Temps de coagulation

Chez les sujets normaux le sang se prend brutalement en masse, et l'on peut retourner le tube complètement sans qu'il en tombe une goutte, au bout d'un temps qui varie de 5 à 10 minutes.

Mais de nombreux facteurs physiques influent sur cette durée : la température ambiante, le diamètre du tube et surtout la qualité du verre, c'est pourquoi il importe d'opérer toujours dans les mêmes conditions pour avoir des résultats comparables.

En général, le verre ordinaire étant seul employé, on admet que la coagulation est retardée lorsqu'elle dépasse une dizaine de minutes.

2° *Aspect du caillot*

A la température normale, l'issue du sérum commence à décoller le caillot des parois du tube au bout d'une demi-heure à une heure, pour se terminer douze à dix-huit heures après.

En effet, « le caillot primitif est comme une éponge imbibée de liquide, mais douée d'une grande rétractilité : en se condensant, en revenant sur lui-même, il exprime en partie le liquide qui l'imbibe » (Hayem).

Mais le caillot ne se rétracte pas toujours complètement, se détachant partout des parois du tube :

il peut ne se rétracter qu'incomplètement;

il peut être complètement irrétractile.

Ces deux derniers cas sont le plus souvent pathologiques.

Il peut arriver aussi, après une coagulation normale ou anormale, que le sang redevienne liquide et sédimente : c'est le phénomène de la redissolution du caillot, ou fibrinolyse.

Quand la coagulation est suffisamment prolongée, le processus se modifie : les globules rouges ayant le temps

de décanter, le sang se sépare en deux couches superposées :

ne supérieure, plasmatique, jaune louche, transparente, constituée par la majeure partie des globules blancs et des plaquettes;

une inférieure, rouge, opaque, formée par les hématies.

C'est là le phénomène de la sédimentation, ou coagulation plasmatique.

S'il n'y a pas de rétraction, le sang se prend en gelée dans cet état.

S'il y a rétraction, le caillot rouge, qui n'est que peu ou pas rétracté, est surmonté d'un cylindre blanc plus ou moins long, toujours plus rétracté.

Ce phénomène de la coagulation plasmatique ne se produit que dans des cas de retards importants de la coagulation.

On peut d'ailleurs observer tous les degrés entre les retards minimes de quelques minutes, assez fréquents, et les grands retards, beaucoup plus rares, qui se chiffrent par heures.

L'étude de la coagulation, associée à celle du temps de saignement, permet classiquement de différencier les deux grands syndromes hémorragiques :

l'hémophilie, où la coagulation est considérablement retardée alors que le temps de saignement est normal;

l'hémogénie, où, au contraire, le temps de saignement est très allongé alors que le temps de coagulation est normal, mais avec un caillot irrétractile, et de

mauvaise qualité, capable de s'émietter et de se redissoudre.

Mais cette opposition est souvent factice, comme le montre l'observation de ce cas de purpura hémorragique dont nous avons suivi l'évolution dans le service de notre maître, le professeur Aubertin.

OBSERVATION

Bor..., Jacques, 19 ans, élève d'une école commerciale, entre à la Pitié, dans le service du professeur Aubertin, le 19 mars 1939, envoyé par le Dr Patey, pour un purpura hémorragique.

Le début des accidents sanguins semble remonter à juillet 1938, époque à laquelle le jeune Bor... se fait une entorse du cou de pied suivie d'une ecchymose ayant duré assez longtemps. Il ne semble pas qu'il y ait eu fracture malléolaire, car la marche a été possible après ce traumatisme.

En novembre 1938, l'examen pratiqué à la suite d'un phénomène hémorragique de peu d'importance montre une splénomégalie modérée. Le temps de saignement est à cette date de 30' environ, le temps de coagulation normal.

On pratique une série d'injections sous-cutanées d'hémocoagulène à la suite de laquelle le temps de saignement est raccourci.

Le 20 février 1939, à l'occasion d'une poussée purpurique, un nouvel examen est pratiqué et l'on constate encore une légère hypertrophie splénique. L'examen du sang donne les résultats suivants :

Temps de saignement : supérieur à 40 minutes.

Temps de coagulation : 10 minutes;
pas de rétraction du caillot.

Plaquettes : 136.000.

On institue un traitement à l'hémocoagulène et à la dyspeptine.

Le 2 mars, la splénomégalie aurait diminué.

A cette date :

Temps de saignement : 30 minutes.

Temps de coagulation : 4 minutes.

Pas de rétraction du caillot.

Plaquettes : 204.000.

Hématies : 5.160.000.

Leucocytes : 9.000

Polynucléaires	84 %
Eosinophiles	1 %
Mononucléaires	10 %
Monocytes	3 %
Grands mononucléaires...	2 %

Le 14 mars 1939, les pétéchies s'étendent à tout le corps, des gingivorragies apparaissent, puis s'installe une hématurie, accompagnée de douleurs lombaires gauches.

Il n'y a ni fièvre, ni arthralgies, mais seulement une légère céphalée.

La splénomégalie continue de diminuer.

L'examen hématologique montre :

4.320.000 hématies;

182.000 plaquettes.

Le temps de saignement est de 30 minutes.

Le temps de coagulation est très augmenté : plus de deux heures.

Il y a irrétractilité du caillot, pas de coagulation plasmatique, ni de sédimentation (le lendemain de la prise de sang, le caillot rouge était comme la veille, remplissant tout le tube).

C'est alors que, après échec du traitement par l'an-théma et l'hémocoagulène, le malade est envoyé dans le service du professeur Aubertin.

Le 19 mars, on se trouve en présence d'un sujet mince, asthénique, au teint pâle, légèrement subictérique.

Les muqueuses sont décolorées, les conjonctives subictériques. On note la présence de nombreuses pétéchies de dimensions variables et de quelques ecchymoses peu étendues sur tout le corps, avec prédominance légère sur les membres inférieurs, l'abdomen, le thorax. A la face, on note, sur le front, quelques croûtes punctiformes noires recouvrant des érosions épidermiques, que le malade attribue à l'irritation causée par des compresses d'eau sédative.

La température est normale (30°8 le matin, 37°4 le soir).

Les urines sont très sanglantes, rouge foncé.

Il n'y a pas d'hémorragie intestinale décelable, le malade n'étant pas allé à la selle depuis trois jours.

Dans la matinée, il a eu un vomissement peu abondant de sang rouge, peut-être gingivorragie déglutie.

La rate n'est pas palpable; son aire de matité ne semble pas exagérée.

Le foie est de dimensions normales, non douloureux au palper.

Les poumons sont cliniquement normaux, ainsi que le cœur.

Le pouls est régulier, à 76; la tension à 13-7 à l'appareil de Vaquez.

L'examen neurologique est normal; on ne trouve, en particulier, aucun signe méningé.

L'examen vasculo-hématique montre :

Un signe du lacet faiblement positif.

Hématies : 3.510.000

avec 80 % d'hémoglobine
et 1,14 de valeur globulaire.

Leucocytes : 21.000, dont

92 % de polynucléaires

1 % mastzelle

0,5 % lymphocytes

3 moyens mononucléaires

2,5 monocytes

1 cellule de Turk.

Le temps de saignement à l'oreille est supérieur à 16 minutes.

Le temps de coagulation, en tubes à hémolyse, est extrêmement prolongé : au bout d'une heure, il y a sédimentation complète des hématies, mais ni le sédiment ni le plasma surnageant ne sont pris en gelée.

Le lendemain matin, dans le tube abandonné à la température du laboratoire, le culot globulaire, qui occupe à peu près la moitié de la hauteur du tube, est dense, non rétracté sur ses bords, et limité par une surface parfaitement horizontale. Mais le plasma, qui est d'une couleur normale, est resté liquide, et l'on n'y voit aucune trace de caillot plasmatique, ni de fibrine, même au voisinage du culot globulaire. En inclinant avec précaution le tube, on constate que le culot globulaire est coagulé, car sa surface ne reste pas horizontale, mais perpendiculaire à l'axe du tube.

Mais le plasma est resté entièrement liquide, et sa surface est horizontale si on incline le tube. De petits mouvements ne font pas apparaître de coagulation.

On fait une transfusion de 100 gr. et on administre 4 gr. de chlorure de calcium *per os*.

Le lendemain (20 mars), l'état est le même; l'éruption

purpurique n'a guère varié; l'hématurie continue avec la même intensité et l'émission des urines a été d'un litre; les gingivorragies semblent moins intenses; la rate n'est toujours pas palpable.

Hématies : 3.320.000

Hémoglobines : 80

Valeur globulaire : 1,20

Leucocytes : 9.300, dont :

75 % polynucléaires

2,5 eosinophiles

1,5 mastzelle

0,5 lymphocytes

7 mononucléaires

10,5 monocytes

1 myélocyte neutrophile.

Plaquettes : 31.000.

A la contre-visite, le malade, couché sur le dos, semble dormir paisiblement.

A 19 h. 45, les infirmières de garde sont frappées par la respiration bruyante du malade qui est à moitié tombé de son lit; appelé auprès de lui, on le trouve dans un coma complet, avec respiration stertoreuse, irrégulière, raideur très marquée de la nuque, raideur des membres supérieurs en extension, les mains étant en pronation forcée et demi-fléchies, les pouces à l'intérieur; les membres inférieurs sont en extension, le signe de Kernig très marqué; il existe un signe de Babinski bilatéral et une hyperréflexivité diffuse; la rigidité s'accroît par crises brèves, avec ébauche d'opisthotonos et tressaillements musculaires, mais sans flexion des avant-bras ni trismus; le réflexe cornéen persiste, les pupilles sont en myosis, la gauche étant un peu plus contractée que la droite.

La tension artérielle est montée à 20-10, le pouls à 150, très bondissant et vibrant; le cœur est éréthique.

Une ponction lombaire ramène du sang presque pur; on en recueille 5 cc.

La rigidité diminue un peu après la ponction lombaire.

Malgré la thérapeutique (anthéma, sulfate de magnésie à 15 % intra-veineux, strychnine) l'évolution confirme le diagnostic d'hémorragie cérébro-méningée très abondante.

Le réflexe cornéen disparaît; un mydriase apparaît, commençant par la pupille droite; la tension artérielle, après être montée jusqu'à 26-10, s'effondre rapidement à 14-7, la respiration, après une courte phase de rythme de Cheyne-Stokes, s'arrête avant le cœur et la mort survient peu après 20 heures.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

La vérification anatomique a montré :

Thorax : pas de liquide pleural;

poumon gauche un peu congestif;

poumon droit, quelques granulations sous-pleurales et intra-parenchymateuses dans le lobe supérieur.

Cœur : purpura intense, externe et endocardiaque;

pas de lésion vasculaire;

poids : 330 gr.

Abdomen : pas d'ascite;

énorme hématome rétipéritonéal et périnéal, plus abondant à gauche, pas de granulations sur l'intestin.

Foie : aspect normal, 1.820 gr.

Rate : 330 gr., congestive, hypertrophie des corpuscules de Malpighi.

Reins : taches purpuriques sur les capsules.

Surrénales : se déchiquètent à la dissection.

Hémorragie à droite.

*
**

L'examen histologique des organes suivants a été pratiqué :

Foie : travées conservées, cellules hépatiques en bon état, les sinus sont dilatés et gorgés de sang.

Rate : corpuscules de Malpighi dilatés. Aspect congestif.

Reins : congestifs. Les tubes sont bien conservés. Pas d'aspect de néphrite purpurique.

Poumons : les granulations visibles macroscopiquement sont constituées par des nodules de broncho-pneumonie typique, avec centre caséeux et cellules géantes; les colorations de Ziehl n'ont pas montré de germe.

Fragment sternal : les appositions de moelle montrent un assez grand nombre de mégacaryocytes en bon état.

DISCUSSION

Ainsi, au début de l'évolution de ce purpura hémorragique, les stigmates sanguins ont été ceux d'une hémogénie presque pure :

temps de saignement allongé;

temps de coagulation normal;

irrétactilité du caillot.

Puis, dans une deuxième phase, en même temps qu'apparaissaient des hémorragies muqueuses et viscérales, des signes d'hémophilie se sont installés :

augmentation du temps de coagulation.

Quand le malade est arrivé dans le service de notre maître, le professeur Aubertin, son état clinique ne semblait pas extrêmement aggravé, mais l'incoagulabilité avait considérablement progressé, puisque culot hématique et plasma sont restés incoagulables pendant plusieurs heures.

Après 24 heures, si le culot hématique était immobilisé par la fibrine, il n'y avait aucune coagulation du plasma.

Ce cas est absolument exceptionnel, et nous n'avons trouvé dans la littérature aucune description de fait analogue.

Les temps les plus grands que nous avons pu trouver sont les suivants, relatifs à des cas empruntés d'hémophilie familiale que nous avons à la thèse de O. Claude.

I. — Dans un premier cas, la coagulation débute environ après 6 heures. Sa durée totale n'a pas été notée, mais, après 24 heures, il y avait rétraction du caillot.

II. — Dans un second cas, le début se fait après 3 heures, la coagulation est totale en 4 h. 39; le caillot blanc est seul rétracté.

III. — Enfin, dans un troisième cas, la coagulation débute après 4 heures, est incomplète à la sixième heure et se termine dans la nuit, avec un caillot blanc très mou, tremblotant, un caillot rouge plus dense.

Ces chiffres, pour remarquables qu'ils soient, sont donc loin de l'incoagulabilité décrite dans notre observation. Y a-t-il eu incoagulabilité absolue du plasma, ou simplement retard considérable de cette coagulation?

Nous ne saurions nous prononcer catégoriquement, le tube, par une fâcheuse erreur, n'ayant pas été conservé plus de 24 heures au laboratoire.

Quoi qu'il en soit, le fait indubitable est que, au moment où la coagulation du cruor était réalisée, bien que tardivement, la coagulation plasmatique était nulle, fait absolument exceptionnel et qui nous semble de grande importance.

CONCLUSIONS

Nous avons observé, dans le service de notre maître, le professeur Aubertin, un cas de purpura hémorragique à évolution brusquement aggravée, dans lequel existaient d'importantes hémorragies muqueuses et viscérales, avec signe du lacet fortement positif, temps de saignement très allongé, et où la coagulation était extrêmement retardée, puisque, après 24 heures, si le culot hématique était enfin coagulé, il n'y avait pas de coagulation du plasma qui restait liquide, fait non signalé jusqu'ici.

L'évolution de ce cas fut extrêmement rapide après l'arrivée dans le service, puisque le lendemain survenait une hémorragie cérébro-méningée mortelle.

1° Il est très rare d'observer des durées de coagulation dépassant plusieurs heures, et exceptionnel de voir une coagulation plasmatique si retardée que l'on peut pratiquement parler d'incoagulabilité;

2° Un tel retard de coagulation semble posséder une valeur pronostique considérable, puisque l'aspect clinique seul ne permettait pas de prévoir une évolution si rapidement fatale;

3° C'est, de plus, un nouvel exemple de fait de passage qui montre que les deux grands syndromes hémorragipares : hémogénie et hémophilie peuvent être associés, de sorte que, si la distinction nette entre ces deux cadres est satisfaisante nosologiquement et commode pour l'esprit, elle ne permet pas cependant de cataloguer la totalité des cas cliniques.

Vu le Doyen :

TIFFENEAU

Vu le Président de thèse :

AUBERTIN

Vu et permis d'imprimer :

le Recteur de l'Académie de Paris :

G. ROUSSY.